

erste dürfte ein Umlagerungsprodukt, das andere ein Reduktionsprodukt sein; die oben mitgeteilten Tatsachen machen es wahrscheinlich, daß das Phytosterin zum Unterschied vom Cholesterin nicht eine, sondern zwei Doppelbindungen enthält¹⁾.

**526. Frédéric Reverdin: Über den Methylester der
m-Amino-*p*-dimethylamino-benzoesäure.
(Fortsetzung und Berichtigung.)**

(Eingegangen am 12. August 1907.)

In einer ersten Mitteilung²⁾ über dieses Thema haben Délétra und ich das mittels Zinn und Salzsäure aus dem Methylester der Nitro-dimethylamino-benzoesäure erhaltene Reduktionsprodukt als das entsprechende Aminoderivat beschrieben. Zugleich haben wir auch einige Derivate desselben angeführt.

Seitdem habe ich mich nun überzeugt, daß bei der so ausgeführten Reduktion die Methylgruppe abgespalten wird und die als Derivate der Methylester bezeichneten Körper in Wirklichkeit nichts anderes als die Derivate der Säure selbst sind.

Ich habe deshalb das Studium dieser Frage wieder aufgenommen und kann hiermit die durch eine falsche Auslegung der Analysenresultate irrtümlich gemachten Angaben über diesen Gegenstand berichtigen. Zu gleicher Zeit habe ich einige neue Derivate dargestellt.

Die erste Beobachtung, die mich auf den Weg der verschiedenen, zu berichtigenden Irrtümer leitete, war die Tatsache, daß sowohl das Chlorhydrat unseres sogenannten Methylesters der Amino-*p*-dimethylaminobenzoesäure wie dasjenige der Säure selbst denselben Schmelzpunkt zeigte. Der Schmelzpunkt eines Gemisches ergab die Identität der beiden Produkte.

Die Aminodimethylaminobenzoesäure ist unabhängig von Steiner (Privatmitteilung) und von O. Baudisch dargestellt worden³⁾.

¹⁾ In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß die Hippokoprosterine (die wahrscheinlich bakterielle Reduktionsprodukte der Phytosterine darstellen) mindestens 4 Wasserstoffatome mehr enthalten als Phytosterin, während das Koprosterin, das bei der Darmfäulnis gebildete Reduktionsprodukt des Cholesterins, nur 2 Wasserstoffatome mehr enthält als Cholesterin. (Chem. Zentralbl. 1906, II, 1242).

²⁾ Diese Berichte 39, 971 [1906].

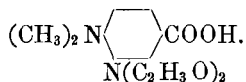
³⁾ Diese Berichte 39, 4293 [1906] und Inaug.-Dissert., Universität Zürich 1905, S. 76.

Das Chlorhydrat dieser Verbindung schmilzt bei 237° (B.), und die Säure selbst erhält man in glänzenden, farblosen Blättchen vom Schmp. 152° (B.) bei Zusatz von Natriumacetat zur wäßrigen Lösung des Salzes.

Zur besseren Charakterisierung der Säure wollte ich ein Acetyl-derivat darstellen; ich habe dabei, je nach dem Verfahren, ein oder zwei Derivate erhalten.

Erhitzt man das Chlorhydrat der Säure mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat während $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Wasserbade und ebenso lange über freiem Feuer, so bilden sich zwei Acetyl-derivate. Die Hauptmenge, schwerer löslich, scheidet sich bei Zugabe von Wasser aus und schmilzt, durch Krystallisation aus Alkohol gereinigt, bei 194°. Das leichter lösliche Produkt erhält man nach Verdampfen der Mutterlaugen. Es schmilzt gereinigt bei 246°—247°. Ausschließlich bildet sich dieses zweite Produkt, wenn die Acetylierung in wäßriger Lösung nach der Methode von Hinsberg¹⁾ ausgeführt wird.

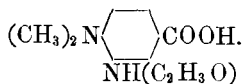
Das Produkt vom Schmp. 194° krystallisiert aus Alkohol in weißen, dicken Lamellen. Es ist ein Diacetyl-derivat und entspricht der folgenden Formel:



0.1590 g Subst.: 14.8 ccm N (10°, 729 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$. Ber. N 10.60. Gef. N 10.63.

Diese Verbindung ist in der Kälte sowohl in Sodalösung wie in verdünnter Natronlauge löslich; sie löst sich in warmem Alkohol und sehr schwer in siedendem Wasser. Ebenso krystallisiert die bei 246—247° schmelzende Substanz aus Alkohol in hübschen, weißglänzenden Blättchen; sie ist ein Monoacetyl-derivat und entspricht der Formel:



0.1348 g Subst.: 15.3 ccm N (11°, 729 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. N 12.61. Gef. N 12.91.

Auch diese Substanz ist kalt in Sodalösung und verdünnter Natronlauge löslich. Sie löst sich in warmem Alkohol und sehr schwer in siedendem Wasser.

Das von Délétra und mir an anderen Orten²⁾ beschriebene acetylierte Produkt vom Schmp. 232° war zweifellos unrein und ist aus der Literatur zu streichen.

Die Amino-*p*-dimethylaminobenzoessäure, in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat mit Chlordinitrobenzol ($\text{Cl}.\text{NO}_2.\text{NO}_2.1.2.4.$)

¹⁾ Diese Berichte **23**, 2962 [1890].

²⁾ Diese Berichte **39**, 972 [1906].

erhitzt, liefert ein in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer lösliches Produkt, das, aus Essigsäure umkrystallisiert, gelbbraune kleine Prismen vom Schmelzpunkt gegen 265° gibt. Dieses Derivat muß ein Dinitrophenylester sein, da es kalt in Sodalösung und verdünnter Natronlauge unlöslich ist. Es löst sich in Säuren und läßt sich diazotieren.

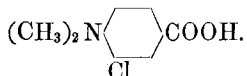
Das Pikrat der Amino-*p*-dimethylaminobenzoesäure endlich erscheint in grünlich-gelben prismatischen Krystallen, ist wenig löslich in Alkohol und schmilzt nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zersetzung bei 199—200°.

In der erwähnten Abhandlung haben wir weiter als Methylester der Oxy-*p*-dimethylaminobenzoesäure ein Produkt beschrieben, das wir durch Zersetzung des Diazoderivats mittels Kupfersulfat nach der Methode der Société Chimique des Usines du Rhône (P. A. S. 19075 vom 29. Januar 1904) aus dem vermeintlichen salzsauren Methylester der Amino-*p*-dimethylaminobenzoesäure erhalten hatten.

Die Bestimmung des Stickstoffs dieses Derivates sowohl wie diejenigen des Bariums in dem Bariumsalz stimmten gut auf die angegebene Formel.

Aber als wir erkannt hatten, daß das, was wir als den Methylester angesehen hatten, in Wirklichkeit nichts anderes als die entsprechende Säure war, hegten wir Zweifel auch gegen dieses Produkt.

Eine vollständige Analyse ergab, daß der fragliche Körper die 3-Chlor-4-dimethylamino-1-benzoesäure war und folgender Formel entspricht:



0.0964 g Sbst.: 0.1900 g CO₂, 0.0454 g H₂O. — 0.1324 g Sbst.: 0.2618 g CO₂, 0.0616 g H₂O. — 0.202 g Sbst.: 12.4 ccm N (13°, 736 mm) (frühere Analyse). — 0.0972 g Sbst.: 6.4 ccm N (22°, 722 mm). — 0.1124 g Sbst.: 0.0782 g AgCl.

C₉H₁₀O₂NCl. Ber. C 54.27, H 5.02, N 7.03, Cl 17.58.
Gef. » 53.75, 53.92, » 5.23, 5.17, » 7.02, 7.07, » 17.02.

Die 3-Chlor-4-dimethylamino-1-benzoesäure krystallisiert aus Essigsäure, Benzol und Alkohol in Blättern oder langen prismatischen Krystallen vom Schmp. 178—179°. Sie ist in Alkalien löslich; mit Ausnahme des schwer lösenden Ligroins ist sie in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Wir möchten hier das früher angeführte Analysenresultat wiederholen, welches das Bariumsalz der Säure gegeben hat.

0.6212 g Sbst.: 0.2702 g BaSO₄.

C₁₈H₁₈O₄N₂Cl₂Ba. Ber. Ba 25.76. Gef. Ba 25.60.

Die Bildung der gechlorten Säure ist durch den Umstand verschuldet, daß die Diazotierung mit dem Chlorhydrat und in salzsaurer, wenn auch sehr verdünnter Lösung, ausgeführt wurde.

Außerdem habe ich das entsprechende Jodderivat, nämlich die 3-Jod-4-dimethylamino-benzoesäure nach der gewöhnlichen Methode mittelst Jodkalium aus dem Diazoderivat der Aminodimethylaminobenzoesäure dargestellt. Das mit Natriumacetatlösung ausgefällte und mit schwefliger Säure behandelte Produkt wurde durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Benzol unter Zufügen von Tierkohle gereinigt. In reinem Zustande erscheint es in Form von weißen Nadeln; Schmp. 190—191° unter Zersetzung.

0.1040 g Sbst.: 0.1424 g CO₂, 0.0358 g H₂O. — 0,0812 g Sbst.: 0.1110 g CO₂, 0.0284 g H₂O. — 0.2154 g Sbst.: 0.1734 g AgJ.

C₉H₁₀O₂NJ. Ber. C 37.13, H 3.43, J 43.64.
Gef. » 37.34, 37.28, » 3.82, 3.88, » 43.30.

Die 3-Jod-4-dimethylamino-1-benzoesäure ist in Sodalösung und verdünnter Natronlauge löslich. Sie ist beinahe unlöslich in Wasser, löslich in der Kälte in Alkohol und Essigsäure, löslich in heißem Benzol und unlöslich in Ligroin. Sie krystallisiert gut aus einer Mischung von 1 Teil Alkohol und 2 Teilen Wasser. Sie gibt ein in Wasser äußerst lösliches Natriumsalz und einen ölförmigen Methylester, den wir nicht krystallisiert erhalten konnten.

Die Feststellung der erwähnten Irrtümer hat mich mit dem Zwecke einer vollständigen Nachprüfung dazu geführt, den wirklichen Methylester der *m*-Amino-*p*-dimethylamino-benzoesäure herzustellen. Ich habe ihn sehr leicht nach zwei Verfahren — nämlich durch Esterifizierung der betreffenden Säure und durch Reduktion des früher beschriebenen Methylesters der 3-Nitro-4-dimethylaminobenzoesäure mittelst Natriumhydrosulfit — erhalten.

Die Esterifikation wurde nach der gebräuchlichen Methode durch Erhitzen der methylalkoholischen Lösung der Säure mit der theoretischen Menge Schwefelsäure auf dem Wasserbade ausgeführt. Nachdem der Alkohol verjagt war, wurde das alkalisch gemachte Produkt mit Äther ausgezogen. Der Äther hinterläßt nach dem Verdunsten die Base, die aus Wasser, dann aus Ligroin umkrystallisiert, dicke, prismatische Krystalle vom Schmp. 56° darstellt. Das Produkt ist in den meisten organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme des nur in der Wärme lösenden Ligroins, kalt leicht löslich. Ebenso leicht löslich ist es in warmem, verdünntem Alkohol und Aceton, wie in siedendem Wasser und kalten Mineralsäuren.

Man erhält dasselbe Produkt, wenn man den 3-Nitro-4-dimethylaminobenzoesäuremethylester, in 50-prozentigen Alkohol gelöst, mit der theoretischen Menge Natriumhydrosulfit einige Minuten bis zur Entfärbung kocht. Man filtriert das Reaktionsprodukt, verjagt den Alkohol und zieht, nachdem man alkalisch gemacht hat, mit Äther aus.

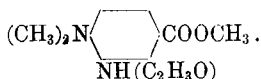
Es bleibt zu erwähnen, daß dieser Ester sehr leicht durch Kochen schon mit verdünnter Salzsäure entmethyliert wird, so daß jede Behandlung des Reduktionsproduktes mit dieser Säure in der Wärme zu vermeiden ist.

Erhitzt man den oben erwähnten Ester mit Essigsäureanhydrid eine Stunde auf dem Wasserbade und einige Minuten zum Sieden, so erhält man das Acetylderivat, das nach Umkrystallisieren in Wasser in hübschen, weißglänzenden Blättchen vom Schmp. 103—104° erscheint.

0.0942 g Subst.: 10.8 ccm N (23°, 719 mm).

$C_{12}H_{16}O_3N_2$. Ber. N 11.86. Gef. N 12.14.

Die in Frage stehende Verbindung ist demnach ein Monoacetylderivat von der Formel:



Sie ist kalt in Sodalösung und verdünnter Natronlauge unlöslich; in Alkohol, Essigsäure und Benzol kalt leicht löslich. Sie löst sich warm in Wasser, in verdünntem Alkohol und in Essigsäure. In Ligroin ist sie auch warm kaum löslich.

Mischt man eine alkoholische Lösung des Esters mit einer alkoholischen Pikrinsäurelösung, so erhält man das Pikrat in schönen, gelben Prismen, die in warmem Alkohol wenig löslich, in Aceton etwas löslicher sind und schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 187° schmelzen.

Durch Erhitzen auf dem Wasserbade einer alkoholischen Lösung des 3-Amino-4-dimethylaminobenzoessäuremethylesters mit Chlordinitrobenzol in Gegenwart von Natriumacetat konnte ich kein Kondensationsprodukt erhalten. Bei den Bedingungen des Versuches ist dieser Mißerfolg ohne Zweifel der Nachbarschaft der Amino- und Dimethylaminogruppe zuzuschreiben.

Als Recapitulation dieser Abhandlung wären die folgenden, von Délétra und mir in der erwähnten Mitteilung fälschlich beschriebenen Verbindungen in der chemischen Literatur zu streichen:

Chlorhydrat des *m*-Amino-*p*-dimethylamino-benzoessäuremethylesters, Schmp. 228° und das der Base entsprechende Acetylderivat, Schmp. 232°.

Das Kondensationsprodukt des oben erwähnten Esters mit Chlordinitrobenzol vom Schmp. 253—254°.

m-Oxy-*p*-dimethylamino-benzoessäure-methylester, Schmp. 176.5° samt Bariumsalz.

Dagegen wären zuzufügen:

Monoacetylderivat der 3-Amino-4-dimethylamino-1-benzoessäure, Schmp. 246—247°.

Diacetylderivat desselben Körpers, Schmp. 194°. Pikrat, Schmp. 199—200° unter Zersetzung; Dinitrophenylester, Schmp. gegen 265°; 3-Chlor-4-dimethylamino-1-benzoessäure, Schmp.

178—179° und Bariumsalz; das entsprechende 3-Jodderivat, Schmp. 190—191°; 3-Amino-4-dimethylamino-1-benzoesäure-methylester, Schmp. 56°; Monoacetylderivat, Schmp. 103—104° und Pikrat desselben Esters, Schmp. gegen 187°.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität, Juli 1907.

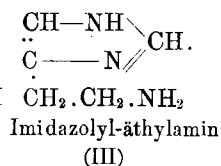
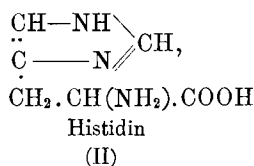
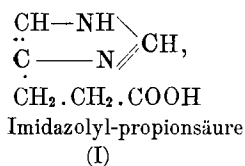
527. A. Windaus und W. Vogt: Synthese des Imidazolyl-äthylamins.

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 3. August 1907.)

Durch den Nachweis, daß sowohl unter den Alkaloiden (Pilocarpin¹⁾ als auch unter den Kernen der Eiweißkörper (Histidin)²⁾ Imidazolderivate vorkommen, hat diese Körperklasse für den Chemiker und für den Physiologen ein neues Interesse gewonnen, und dies um so mehr, als inzwischen ein merkwürdiger Übergang von den Zuckerarten zu Imidazolabkömmlingen aufgefunden worden ist³⁾. Wir haben darum auf diesem noch wenig bearbeiteten Gebiete eine synthetische Untersuchung in Angriff genommen, die als Vorarbeit für die künstliche Darstellung von Histidin und Pilocarpin dienen soll.

Als Ausgangsmaterial verwandten wir bei den hier zu beschreibenden Versuchen die Imidazolyl-propionsäure (I), die von Knoop und Windaus aus Glyoxylpropionsäure, Formaldehyd und Ammoniak synthetisiert worden ist, und die sich identisch erwiesen hat mit einer Säure, die aus dem Histidin (II) beim Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff entsteht⁴⁾.



¹⁾ Pinner, diese Berichte **35**, 2444 [1902]; Jowett, Journ. Chem. Soc. **83**, 438.

²⁾ Pauly, Ztschr. für physiol. Chem. **42**, 513; Knoop und Windaus, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144 und **8**, 406; F. Knoop, ebenda **10**, 111.

³⁾ A. Windaus und F. Knoop, diese Berichte **38**, 1166 [1905]; Windaus, ebenda **40**, 799 [1907].

⁴⁾ Knoop und Windaus, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144.